Lane Medical Library

AUS DER I. UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK MÜNCHEN
DIREKTOR:
GEHEIMER RAT PROFESSOR DR. A. DÖDERLEIN

DER EINFLUSS DER HYPOPHYSENBESTRAHLUNG AUF DIE FORTPFLANZUNGSTÄTIGKEIT WEIBLICHER MEERSCHWEINCHEN UND AUF DAS VERHALTEN IHRER NACHKOMMENSCHAFT

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN

VERFASST UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER BAYERISCHEN LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN VORGELEGT VON

FRANK BORCHERT
AUS MEMEL

BAYERISCHE DRUCKEREI & VERLAGSANSTALT G. M. B. H.
MÜNCHEN 1930

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München
November 1930

Referent: Geheimer Rat Prof. Dr. A. Döderlein

In Dankbarkeit
meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153721_0113

In dem Zusammenspiel der Drüsen mit innerer Sekretion sind die nahen Beziehungen, die zwischen Hypophyse und Ovar bestehen, besonders auffällig.

Neben den greifbaren anatomisch-histologischen Hypophysenveränderungen in der Schwangerschaft hat vor allem die hervorragende Wirksamkeit der Hypophysenextrakte in der Geburtshilfe zur Erregung kurzdauernder kräftiger Wehen, die von Dale im Jahre 1906 entdeckt wurde, das Interesse für dieses eigenartige, tief im Innern der Schädelkapsel gelegene Organ wachgerufen. Dieses Interesse verdichtete sich darin, daß für die Gynäkologie neue therapeutische Wege, eigentlich Umwege gesucht wurden, um über Hypophyse und Ovar auf Erkrankungen des Uterus einzuwirken. Ich denke dabei an Hofbauer's Versuche mit Hypophysenbestrahlungen an der Döderlein'schen Klinik bei Uterusblutungen, Myomen, ja selbst Karzinomen, von denen unten noch die Rede sein wird. Das Beschreiten dieses Umweges geschah damals mehr oder weniger empirisch. Die wissenschaftliche Berechtigung hat dieses Vorgehen erst kürzlich (1928) durch Zondek erhalten, der in seinen exakten Arbeiten einwandfrei diesen Zusammenhang nachwies. Sie gipfeln in dem Satz: „Das Hypophysenvorderlappenhormon ist der Motor der Sexualfunktion." Damit besteht jetzt nicht nur kein Zweifel mehr an dem exklusiv-spezifischen Zusammenhang dieser Drüsen, sondern es steht sogar die funktionelle Abhängigkeit des Ovars von der Hypophyse fest. Das Hypophysenvorderlappenhormon ist das Primäre, es löst die Follikelreifung aus und mobilisiert sekundär das Ovarialhormon.

Um die Beziehungen zum Genitalapparat zu klären, wurden bei den experimentellen Studien an der Hypophyse besonders die Verfahren der Exstirpation, der Transplantation und der Organverfütterung angewandt. Bei der Unsicherheit der Dosierung dieser Untersuchungsmethoden einerseits und der Notwendigkeit einer solchen zur Erzielung exakter Ergebnisse anderseits stellen gerade die Röntgenstrahlen, die dieser Forderung durchaus gerecht wer-

den, wohl das experimentell beste Agens dar. Ihnen gebührt auch deshalb noch der Vorzug, weil sie daneben noch gestatten, den physiologischen und anatomischen Zusammenhang mit dem Organismus nicht chemisch oder mechanisch stören zu müssen.

Unter Hypophysenbestrahlungen sind in dieser Arbeit nur Röntgenbestrahlungen zu verstehen, da sie bei den unten beschriebenen Versuchen angewandt wurden. Radium- und Mesothoriumbestrahlungen, wie sie unter anderem von Blumberg ausgeführt wurden, zeitigten keine prinzipiell anderen Ergebnisse.

In dieser Arbeit soll nun die wichtige Frage beantwortet werden, ob Tiere, deren Hypophysen mit verschiedenen Röntgenstrahlendosen bestrahlt wurde, bereits kurze Zeit danach begattungsfähig resp. befruchtungsfähig sind, ferner wie deren Nachkommenschaft sich bezüglich der weiteren Fortpflanzung verhält. Neben dieser Hauptfragestellung wurden auch histologische Präparate von Hypophyse und Ovar von einigen der bestrahlten und von nicht bestrahlten Tieren angefertigt. Das sind jedoch wieder weitere Fragen, die in dieser Arbeit nur insofern erörtert werden sollen, als sie die Hauptfragestellung berühren, und die daneben geeignet erscheinen, einen weiteren Beitrag zu dieser recht interessanten Frage liefern zu können.

Um die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Hypophyse zu verstehen, ist es vielleicht von Vorteil, die biologischen Grundlagen zunächst zu streifen und dabei Stellung zu nehmen zu gewissen Streitfragen, die noch nicht ganz gelöst erscheinen.

Anatomisch besteht die Hypophyse aus zwei Teilen, die sich in ihrem inneren Aufbau sowohl wie in ihrer Funktion ganz verschieden verhalten:

1. aus dem drüsigen Hypophysenvorderlappen (HVL), der sogenannten Adenohypophyse, die den größeren vorderen Teil der Türkensattelgrube einnimmt und die entwicklungsgeschichtlich aus der Rathke'schen Tasche, einer Ausstülpung der primären Mundbucht, entsteht und daher endodermaler Herkunft ist, und 2. aus dem kleineren Hinterlappen (HHL) der Neurohypophyse, die aus dem phylogenetisch ältesten Hirnabschnitt, dem III. Ventrikel stammt und zum Zwischenhirn gehört. Welche Bedeutung dem sogenannten Zwischenlappen zukommt, der den bei weitem kleinsten Anteil des ganzen Organs ausmacht und der aus der eigentlichen Pars intermedia und der Pars tuberalis besteht, die am Infundibulum

haftet, darüber sind die Akten noch nicht geschlossen. Biedl sieht in ihm ein funktionell wichtiges Organ. Aschner bezeichnet diese Meinung als falsch deshalb, weil Biedl zu diesem Schluß auf Grund unrichtig ausgelegter Experimente anderer gekommen sei. Er behauptet, daß in Anbetracht der geringen Ausbildung beim Menschen seine Rolle wohl gleich Null ist. Wie dem auch immer sei, so hat Plaut recht, wenn er feststellt, daß der Zwischenlappen ein rudimentäres Organ darstellt, gekennzeichnet durch Kleinheit, Variabilität und vorzeitigen Altersschwund. Daher kann man ihm eine spezifische, lebenwichtige Rolle wohl kaum zuerkennen.

Histologisch besteht der HVL aus einem Bindegewebsgerüst, in das außer reichlich Blut- und Lymphgefäßen Drüsenepithelzellen eingefügt sind, die nach ihrem färberischen Verhalten in chromophobe (sogenannte Hauptzellen) und chromophile zerfallen, welch letztere sich wieder in acidophile und basophile scheiden lassen. Der HHL besteht aus lockerem pigmenthaltigen Bindegewebe und Neuroglia und hat nur wenig Gefäße.

Jeder Lappen hat seine eigene innersekretorische Funktion. Der HVL gibt sein Hormon direkt an die Blutbahn ab, da er sehr gefäßreich ist. Das Hormon des HHL gelangt durch das Infundibulum in den III. Ventrikel. Ueber eine eigene innersekretorische Funktion des Zwischenlappens ist nichts Sicheres bekannt.

Was die biologischen Grundlagen der Hypophysenbestrahlung betrifft, so müssen wir uns hier zu allererst der Schwierigkeiten bewußt werden, die allen Untersuchungen im Wege stehen. Poos sagt darüber mit Recht: „Unsere Vorstellungen, die dem experimentell Vorwärtstastenden hier den Weg weisen, sind noch sehr primitiv; sowohl über das Wesen des endokrinen Geschehens als auch über das der biologischen Strahlenwirkung wissen wir sehr wenig Exaktes. Um so vorsichtiger muß man sein bei der Deutung von Effekten, die man erzielen kann durch das Ausspielen von unbekannten Kräften gegeneinander."

Um den Erfolg der Hypophysenbestrahlung zu verstehen, müssen wir zunächst klarzustellen versuchen, welches die Wirkung der Röntgenstrahlen auf drüsige Organe überhaupt und die Hypophyse im besonderen ist.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen ist nach Holzknecht um so intensiver, je rascher das Stoffwechseltempo der getroffenen Zellen abläuft, wobei unter diesem rascheren Lebenstempo der Zelle

ihre Fortpflanzung durch Teilung (Proliferation, Gewebserneuerung) verstanden werden kann, wie auch jede andere Zellfunktion, z. B. die äußere oder innere Sekretion. Für ein rasches Stoffwechseltempo eines Organs ist sein Gefäßreichtum ausschlaggebend. Die meisten drüsigen Organe sind reich an Blutgefäßen, an der Hypophyse besonders deren Vorderlappen. Damit stellt also der HVL ein besonderes radiosensibles Gewebe dar.

Ferner ist die Bestrahlungsdosis von Wichtigkeit für den Effekt. Ueber die Wirkung großer Dosen steht fest, daß sie auf die Drüsenfunktion hemmenden Einfluß haben, ja sogar imstande sein können, die Funktion vollständig lahmzulegen. Wie es sich mit der Wirksamkeit kleiner Dosen verhält, darüber sind die Ansichten noch geteilt.

Die Frage, ob diese kleinen, sogenannten Reizdosen die Zellfunktion erhöhen und dadurch auch die Drüsenfunktion fördern können, wird von verschiedenen Autoren angenommen (Fraenkel, Stephan). Andere, darunter auch Holzknecht, lehnen diese Wirkung ganz ab. Sie unterscheiden nur hemmende oder tötende Wirkung. Doch scheinen die reichlich vorliegenden Versuchsergebnisse auch anderer Autoren, besonders der allerletzten Zeit, Fraenkel und Stephan recht zu geben und für die Möglichkeit einer Stimulationswirkung der Röntgenstrahlen zu sprechen.

Rahm, der ebenfalls Reizdosen anerkennt, stellte in umfangreichen Versuchsreihen die Strahlenwirkung auf die Hypophyse junger Kaninchen fest. Er besitzt das Verdienst, diese Wirkung zahlenmäßig genau festgelegt zu haben. Er fand nämlich die Hypophysenschädigungsdosis bei 112—150% HED, die Reizdosis bei 52 ist 75% HED. Bei Verabfolgung dieser kleinen Dosen erzielte er eine deutliche Beschleunigung des Wachstums und der Gewichtszunahme. Dazwischen (75—112% HED) sind wohl Wirkungen zu denken, wie sie am Ovar von Wintz näher studiert sind und wie sie für alle inkretorischen Drüsen gelten. Für solche Dosen wäre die dauernde Zerstörung hochempfindlicher Zellanteile und der ungeschädigte Erhalt weniger empfindlicher Zellen zu erwarten, oder sogar die vorübergehende Schädigung aller Zellanteile, doch nur so weit, daß bei den weniger empfindlichen Regeneration möglich ist.

Von der durch die Bestrahlung beeinflußten Hypophyse ist auf hormonalem Wege die Wirkung auf das Ovarium zu denken, und zwar sowohl auf dessen drüsigen Anteil als auch auf den keim-

bildenden Apparat mit allen durch dessen Funktionsbeeinflussung bedingten Folgen.

Zusammenfassend müssen wir heute jedoch noch sagen, daß absolute Dosen für bestimmte Wirkungen noch nicht bekannt sind, sondern nur, daß der Bestrahlungseffekt bei gesunden Tieren in einer die Funktion anregenden, einer sie hemmenden und einer sie zerstörenden Wirkung auf die Hypophyse beruht, je nach der Stärke der applizierten Strahlendosis.

Nachdem somit die biologischen Voraussetzungen der Hypophysenbestrahlung angedeutet wurden, um zu zeigen, welchen Effekt wir von ihr zu erwarten haben, soll im folgenden auf die bisherige Entwicklung dieser Forschungsrichtung näher eingegangen werden.

Bei der Kleinheit und unzugänglichen Lage der Hypophyse einerseits und der Möglichkeit anderseits, diese Lage exakt zu bestimmen, ließen gerade die Röntgenstrahlen experimentelle und therapeutische Versuche lohnend erscheinen. Die ersten, die sich dieses Mittels bei Tumoren des Hirnanhangs, Akromegalie und Riesenwuchs bedienten, waren Gramegna und Beclère in Paris. In Deutschland wurden die ersten Bestrahlungsversuche der Hypophyse vor dem Kriege an der Anton'schen Klinik in Halle ausgeführt zur Beeinflussung von Hypophysentumoren, doch ohne ermutigenden Erfolg, wie Aschner meint, wegen Unzulänglichkeit der Apparatur. Bessere Erfolge bei primären Hypophysiserkrankungen erzielte Kleestadt im Jahre 1921, der die Vierfelderbestrahlung durchführte.

Von einer besonderen Einwirkung auf das Ovar wird von diesen Autoren nicht gesprochen.

Vor etwa 15 Jahren waren die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse durch Dale bekanntgeworden. In der auffälligen Vermehrung der Hauptzellen, die die Graviditätshypertrophie der Hypophyse bedingt und die so weit gehen kann, daß Kompressionssymptome am benachbarten Chiasma ophthalmoskopisch in Erscheinung treten, erblickte er wohl mit Recht nahe Beziehungen zum weiblichen Genitalapparat im allgemeinen und der ihn beherrschenden Drüse, dem Ovar im besonderen. Nachdem man dadurch auf die nahe Beziehung von Hypophyse und Ovar aufmerksam geworden war, versuchte man die Anwendung der Röntgenstrahlen zur Beeinflussung des Ovars direkt. Dabei erwies sich der Eierstock als

ganz besonders radiosensibel. Er reagierte bereits auf geringe Dosen mit auffallenden Veränderungen, weil er viel jugendliches Keimgewebe enthält, das, wie die Tumorbestrahlung gezeigt hatte, für Röntgenstrahlen sehr empfänglich ist. Reifferscheid's Untersuchungen erwiesen eindeutig, daß durch Röntgenbestrahlung des menschlichen Ovars eine spezifische Schädigung dieses Organs eintritt. Diese Frage ist in der Literatur sehr lebhaft diskutiert worden, besonders in bezug auf Schädigung des reifenden Follikels oder des Eies selbst vor und nach der Befruchtung. Heute ist sie bereits soweit geklärt, daß doch allgemein zu möglichster Beschränkung der Indikation gemahnt wird bei Ovarialbestrahlung an noch konzeptionsfähigen Frauen, um der immerhin möglichen Gefahr einer Nachkommenschädigung aus dem Wege zu gehen.

Man suchte einen anderen Applikationsort, der diese Schädigung sicher umging und doch einen gleichen oder jedenfalls ähnlichen therapeutischen Effekt gewährleistete, und richtete sein besonderes Augenmerk auf die Hypophyse. Dabei war der Gedanke leitend, damit den innigen Konnex beider Organe zu treffen und auf hormonalem Wege auf die Funktion des Ovars einzuwirken.

Zur Klärung der Wechselbeziehungen beider Drüsen hat als erster Fr. Chr. Geller (1921) Röntgenstrahlen benutzt. Auf dessen Versuche soll hier näher eingegangen werden.

Er ging von Aschner's Erfahrungen aus, der nach Exstirpation des HVL bei jungen Tieren Hypoplasie des Genitalapparats vorfand und bestrahlte mit großen Dosen infantile weibliche Kaninchen mit dem Symmetrieapparat unter 3 mm Aluminiumfilter ein Scheitel- und zwei Schläfenfelder. Jedes von diesen Feldern erhielt in 2 bis 5 Sitzungen 25 X. Die Ergebnisse der anschließenden anatomischen und histologischen Untersuchung waren folgende: Die Hypophyse war makroskopisch mit der Umgebung verwachsen. Im Vorderlappen waren mikroskopisch die Zellgrenzen nur undeutlich zu erkennen und verwaschen. Die Zellkerne waren teils dunkel, teils hell gefärbt und verschieden groß, so daß der Eindruck eines Nebeneinander von degenerativen und regenerativen Prozessen erweckt wurde. Im einzelnen stellte er fest: 1. Wachstumshemmung der Hypophyse, besonders des Vorderlappens, 2. besondere Strahlenempfindlichkeit der kleinen Zellen, die vielleicht als Jugendformen der großen chromophilen Zellen aufzufassen sind, 3. verringerte

Wachstumsenergie des ganzen Tieres, 4. histologisch am Ovar keine charakteristischen Veränderungen.

Aehnliche Versuche stellte Fraenkel (zusammen mit Geller) 1921 an und erhielt bei Kaninchen eine erhebliche Genitalunterentwicklung und Zurückbleiben im Wachstum. Mikroskopisch ergaben sich Abweichungen vom normalen Bild: Verwaschene Zellgrenzen, Kernpyknosen der Eosinophilen, Kernreichtum, Kapillararmut; allgemein an der Hypophyse Kennzeichen einer abgeschwächten Funktion. Im Ovar fand er Abnahme der Follikelzahl. Hier wurde also experimentell eine nennenswerte Beeinflussung oder Schädigung des Ovars nicht hervorgerufen. Geller hat damals bereits einen therapeutischen Versuch bei einem Fall von Dytrophia adiposogenitalis unternommen; er erhielt dabei keine Schädigung der Genitalien, nur eine Zunahme der Menstruation.

Geller's interessante Versuche wurden verschiedentlich Nachprüfungen unterzogen. Auf die Arbeiten von Poos, der bei hypophysenbestrahlten und oberschenkel-thoraxbestrahlten Tieren fast die gleichen Ergebnisse erhielt, wird weiter unten eingegangen werden. Auch Podljaschuk hat die Versuche nachgeprüft. Dabei ist zunächst die Tatsache interessant, daß beide Forscher bei etwa gleichen Versuchsbedingungen divergente Ergebnisse insofern erhalten haben, als der eine (Podljaschuk) ausgedehnte Degenerations- und Zerfallserscheinungen an den Follikeln aller Stadien fand, während der andere (Geller) lediglich eine Abnahme der Follikelzahl, besonders der reifen, feststellte. Geller erklärt diesen Unterschied mit der verschieden langen Beobachtungszeit. (P. 2 bis 2½ Monate, G. 5 Monate.) Geller glaubt damit zwei verschiedene Phasen der indirekten Eierstockschädigung durch Hypophysenbestrahlung vor sich zu haben. Die direkte Wirkung auf die Hypophyse war bei den Versuchen beider Forscher die gleiche. Podljaschuk's Bestrahlungsversuche erwachsener Tiere zeigten das Fehlen jeglicher Veränderungen an den Genitalorganen.

Diese Ergebnisse sind nur so zu erklären, daß gerade für die jungen, in der Entwicklung begriffenen Tiere die Röntgenbestrahlung ein ganz besonders starkes Trauma darstellt, da ja jugendliches Gewebe als besonders strahlenempfindlich bekannt ist.

Therapeutisch hat Hofbauer als erster Hypophysenbestrahlungen zur Beeinflussung von Erkrankungen des weiblichen Genital-

apparates benutzt. Auf dem Gynäkologenkongreß 1922 in Innsbruck referierte er über dieses neue Prinzip gynäkologischer Bestrahlung und berichtete über vorzügliche Erfolge bei Myomen und klimakterischen Blutungen. Aber bereits im nächsten Jahre sah er sich gezwungen, seine Behauptungen zum größten Teil zu widerrufen, da die Wirkung unsicher sei und oft negative Resultate zeitige.

Ueber gute Erfolge der Hypophysenbestrahlung bei Myomen berichtet auch Henry Hirsch im Jahre 1922, der allerdings zwei Jahre später einräumen mußte, daß seine Erwartungen auf die Methode sich nicht recht erfüllt hätten.

Dagegen wurden über günstige Ergebnisse bei ovariellen Ausfallserscheinungen und Blutungsanomalien von Borak, Seitz, Werner u. a. berichtet, die die Hypophyse mit kleinen Dosen bestrahlten. Borak glaubt seine Erfolge durch Herabsetzung einer pathologisch gesteigerten Funktionsanomalie der Hypophyse erklären zu können, während Seitz in einer funktionsanregenden Wirkung auf die unterfunktionierende Hypophyse die Ursache seiner Bestrahlungserfolge sieht.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse aller Hypophysenbestrahlungen müssen wir immer mehrere Faktoren berücksichtigen, die zu Fehlern Anlaß geben können; wir meinen die Fernwirkung der Röntgenstrahlen, die Streustrahlung und die Wirkung auf das Stoffwechselzentrum im Zwischenhirn. Es sind das ja Probleme, die wegen ihrer Wichtigkeit die Röntgenologen ganz besonders beschäftigen, deren vollständige Klärung aber noch aussteht.

Es wird zunächst zu untersuchen sein, ob ein bei Hypophysenbestrahlung am Ovar erzieltes funktionelles und anatomisches Substrat nicht durch Fernwirkung der Röntgenstrahlen zu erklären sein könnte. Es liegen nämlich Beobachtungen von M. Fraenkel und E. Zweifel vor, die eine andere Einwirkung auf das Ovar möglich erscheinen lassen. Fraenkel bestrahlte wegen eines Hautleidens (Psoriasis) Arme und Unterschenkel einer Patientin, die gleichzeitig unter poly- und dysmenorrhoischen Beschwerden litt. Diese Beschwerden besserten sich in auffallender Weise nach sechs Sitzungen, worin M. Fraenkel einen Beweis sieht für die allgemein sich ausbreitende Wirkung der Röntgenstrahlen und für die überaus elektive Neigung gerade der Ovarien für diese Strahlen.

Ueber einen ähnlichen Fall berichtet E. Zweifel. Er bestrahlte bei einer Frau wegen Lungentuberkulose Oberschenkel, Ober- und

Unterarme und die Milz und erhielt neben Besserung des Lungenbefundes eine ausgesprochene Beeinflussung der Periode, die vorher ein Jahr ausgeblieben war. Sie trat bald nach der letzten Sitzung wieder ein und kam auch in der Folgezeit regelmäßig wieder, worin Zweifel eine Einwirkung durch das Blut auf das endokrine System sieht.

Ferner bestrahlte Poos experimentell bei der Nachprüfung der Geller'schen Versuche bei infantilen weiblichen Kaninchen teils die Hypophyse, teils Oberschenkel und Thorax und erhielt seltsamerweise bei allen Tieren gleiche Ergebnisse, nämlich: Zurückbleiben im Längenwachstum und Genitalunterentwicklung. Poos glaubt, daß nach der Bestrahlung toxische Stoffe auftreten, die an den besonders radiosensiblen Organen die beobachteten Effekte hervorrufen.

In all diesen Fällen eine indirekte, z. B. auf den Blutweg fortgeleitete Wirkung anzunehmen, ist zu kompliziert. Es ist aber möglich, daß dabei Streustrahlenwirkung vom benachbarten Oberschenkel auf das hochempfindliche Ovar eintrat. (Zweifel allerdings lehnt diese Möglichkeit wegen ganz besonders exakter Abdeckung ab.) Doch kann selbst diese Erklärung nicht recht befriedigen, da, richtige Ausführung vorausgesetzt, nur Bruchteile von 1 Prozent HED am Ovar wirksam werden, wie sie z. B. bei jeder Durchleuchtung zur Anwendung kommen. Bei den Poos'schen Versuchen kommt noch die Möglichkeit dazu, daß bei der Thoraxbestrahlung die Thymusdrüse mitbestrahlt und damit das inkretorische System getroffen wurde.

Nun ist aber die Entfernung von der Hypophyse zum Ovar unverhältnismäßig viel größer im Gegensatz zu der vom Oberschenkel, so daß sie, ordnungsgemäße Abdeckung vorausgesetzt, selbst bei stärksten Dosen nicht ins Gewicht fallen wird.

Wir müssen ferner die Frage zu klären versuchen, ob bei Hypophysenbestrahlungen der sogenannten Streustrahlung ein maßgebender Einfluß auf das Ovar zukommt. Streustrahlen entstehen bekanntlich immer dann, wenn von einer Lichtquelle ausgehende Strahlen auf ein diffus brechendes Medium, z. B. Mattglas oder Nebel, Schnee usw. auffallen. Sie äußern sich faktisch dadurch, daß die Ausbreitung des Lichtes in radialer Richtung verkürzt, in tangentialer verbreitert ist. Ganz ebenso verhält es sich mit der Ausbreitung der Röntgenstrahlen. Der Körper mit seinen ver-

schiedenartigen Zellformen und Flüssigkeiten bedingt hierbei eine besonders diffuse Ausbreitung.

In unserem Falle, bei der Bestrahlung von Meerschweinchen, ist die Wahrscheinlichkeit, daß solche Streustrahlen bei der Hypophysenbestrahlung aufs Ovar direkt einwirken, äußerst gering, da die Wegdifferenzen zwischen Kopfschwarte-Hypophyse und Kopfschwarte-Ovar zu groß sind. Die sogenannte Streustrahlenkomponente wächst nämlich proportional der Gesamtoberfläche des bestrahlten Körpers. Daraus ergibt sich zwanglos, daß sie bei Meerschweinchen sehr klein sein muß, so daß sie praktisch gar nicht ins Gewicht fällt. Anders verhält es sich beim Menschen, wo sie schon einen gewissen Faktor darstellt, der nicht außer acht gelassen werden darf, selbst wenn bei der Bestrahlung, wie es selbstverständlich auch bei den eigenen Versuchen geschehen ist, alle Vorsichtsmaßregeln, die zur Vermeidung des Streustrahleneffekts zur Verfügung stehen, in Anwendung gebracht wurden.

Ein interessantes und nach unserer Meinung maßgebendes Argument gegen die Wirksamkeit der Streustrahlen sehen wir in Podljaschuk's Versuchsergebnissen, der, wie oben bereits erwähnt, bei der Kontrolle der Geller'schen Versuche die Hypophysen von infantilen und ausgewachsenen Meerschweinchen nach Gellers Versuchsanordnung mit großen Dosen bestrahlte. Er erhielt folgende Ergebnisse:

Bei den jungen Tieren zeigten sich ausgedehnte Zerfallserscheinungen an den Follikeln, bei den erwachsenen nichts von Veränderungen am Ovar. Nun ist aber das Ovar dadurch charakterisiert, daß es sich Röntgenstrahlen gegenüber gerade umgekehrt verhält wie alle anderen Organe. Denn es ragiert bei ausgereiften Individuen viel stärker auf Bestrahlung wie bei jugendlichen. Die Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung finden wir in dem größeren Reichtum an funktionierendem Keimgewebe im Ovar des erwachsenen Tieres.

Da die Anordnung der Bestrahlung auch bei meinen Versuchen im wesentlichen die gleiche war wie bei Podljaschuk und Geller, ergibt sich zusammenfassend die Folgerung:

Würde der Streustrahlenwirkung maßgebender Einfluß auf den Bestrahlungserfolg eingeräumt werden, so müßte das Ovar erwachsener Tiere stärker reagieren als das infantiler. Dieses ist aber nicht der Fall. Somit ist es klar, daß die Streustrahlenwirkung bei

der Beurteilung von Effekten unberücksichtigt bleiben darf, die man am Ovar durch Hypophysenbestrahlung erzielt.

Die Hypophyse nimmt unter dem ganzen Blutdrüsenapparat insofern eine Sonderstellung ein, als sie ihr Inkret nicht nur an das Blut, sondern auch direkt in die Ventrikelflüssigkeit abgibt. Die Folge ist außer der Allgemeinwirkung auf den Körper eine selektive Wirkung auf das im Zwischenhirn gelegene Stoffwechselzentrum.

Aschner gelang es, am Zwischenhirn eine ganze Reihe von Erscheinungen festzustellen, die ihn berechtigten, es als ein vegetatives Zentrum erster Ordnung zu bezeichnen. Unter anderem erhielt er durch elektrische Reizung dieser Region Kontraktionen des schwangeren Uterus. Daneben wissen wir durch die Forschungen von Leschke und Isenschmidt (zit. nach Hofbauer), daß sich hier in der Gegend des phylogenetisch ältesten Hirnabschnittes der sympathische Zentralapparat für die Wärmeregulation, den Zucker- und Eiweißstoffwechsel, die Gefäßinnervation sowohl als auch ein motorisches Zentrum für Blase, Uterus und Enddarm befindet, Feststellungen, die noch viel zu wenig bekannt sein dürften.

Für eine elektive Wirkung auf die Hypophyse sprechen die Bestrahlungsergebnisse von Fraenkel und Geller, die bei ihren Patienten keinen besonders störenden Einfluß auf das Zwischenhirn feststellen konnten, wie ein solcher nach Aschner's Lehre von der Vormachtstellung des Zwischenhirns zu erwarten wäre.

Allerdings betonen gerade die Chirurgen und Ophthalmologen immer wieder die geringe Strahlenempfindlichkeit des Gehirns.

Klinisch zeigen sich auffallenderweise übereinstimmend Kopfschmerzen im Anschluß an die Bestrahlung, über deren Genese nur so viel feststeht, daß sie nicht durch Schädigung der Gefäße in der Schädelhöhle hervorgerufen sein können, da eine solche bei den angewandten Dosen ausgeschlossen ist.

Hofbauer erhielt nach Hypophysenbestrahlungen in einigen Fällen Gewichtsstürze bis zu 12 Pfund, deren Ursache in plausibler Weise nur in diese Region verlegt werden können, da für Simmond'sche Krankheit alle sonstigen Anzeichen fehlen. Er war es auch, der die Hypophysenbestrahlung zur unterstützenden Behandlung von Genitalkarzinomen der Frau empfahl.

In ein ganz neues Licht wird diese Frage durch seine allerjüngsten Arbeiten (Klin. Wschr. 1930 Nr. 45 und 46) gerückt. Es gelang ihm, durch wiederholte Transplantation von Ochsen-HVL.-Substanz, wie sie der vermehrten Bildung von HVL-Hormon in

der Schwangerschaft entspricht, ohne lokale Irritation eine auffällige Wucherung der Cervixepithelien zu erzeugen. Man nahm bisher an, daß durch das wiederholte Geburtstrauma und eventuelle Cervixrisse die Prädisposition gerade der Multipara für das Cervixkarzinom erklärt würde. Nach Hofbauer's neuen Forschungen besteht die Möglichkeit, daß die nach der ersten Schwangerschaft bis zu einem gewissen Grade dauernd bestehen bleibende Veränderung des HVL die Bildung von Epithelatypien, Leukoplakie und eventuell Karzinom des collum uteri verursache.

Bezüglich der genannten Fehlerquellen läßt sich also zusammenfassend folgendes sagen: Es liegen die Verhältnisse aller Wahrscheinlichkeit nach so, daß die Hypophyse und das Zwischenhirn sich in die Tätigkeit teilen. Es ist sehr schwer, einen Maßstab zu finden für den Grad der Zwischenhirnfunktion, jedenfalls mit Hilfe der Röntgenstrahlen, da sich bei der engbenachbarten Lage beider Streustrahlung und eventuelle Fernwirkung nicht exakt feststellen lassen. Die Klärung dieser Frage mit anderen Hilfsmitteln muß der Zukunft überlassen bleiben. Der Streustrahlung und Fernwirkung der Röntgenstrahlen auf das Ovar darf bei der Beurteilung unserer Versuche ein maßgebender Einfluß sicher nicht zugemessen werden.

Wir wollen uns nunmehr dem Bericht über unsere Versuche zuwenden, um dann unter Berücksichtigung der möglichen Fehlerquellen unsere eigenen Ergebnisse zu beurteilen und zu deuten versuchen. Zunächst sei hier wieder auf die Zielsetzung dieser Arbeit hingewiesen: Hauptfragestellung soll sein: 1. ob hypophysenbestrahlte Tiere kurz nach der Bestrahlung begattungs- resp. befruchtungsfähig sind, 2. wie deren eventuelle Nachkommenschaft sich bezüglich der Fortpflanzung verhält. Daneben soll 3. ein Beitrag geliefert werden zu der Frage, ob Hypophysenbestrahlungen histologisch erkennbare Veränderungen an Hypophyse und Ovar hinterlassen.

Als Versuchstiere wurden 10 infantile weibliche Meerschweinchen im Alter von 4 bis 5 Monaten und 10 erwachsene Weibchen im Alter von 8 bis 9 Monaten benutzt. Bei der Auswahl der Tiere wurde mit besonderer Sorgfalt darauf geachtet, daß sie möglichst gleichartig waren in bezug auf Rasse, Größe, Gewicht und Ernährungszustand. Die 10 jungen Tiere wurden am 27. März 1929, die alten am 28. März 1929 mit verschieden großen Dosen und verschieden lang (½ bis 2 HED, 6 bis 50 Minuten) bestrahlt. Der Strahlenkegel wirkte auf das Vorderhaupt mit Richtung auf die

Hypophyse ein. Das ganze Tier war bis zum Hals mit Bleigummiplatten ordnungsgemäß abgedeckt. Nur der Kopf war freigelassen. Die Tiere überstanden die Bestrahlung gut, nur ein Tier starb dabei. Die Sektion ergab eine Fraktur der Halswirbelsäule durch zu starke Dorsalflexion des Kopfes. Leider verminderte sich die Anzahl der unter Beobachtung stehenden Tiere um 3 junge und 3 alte, die in der Zeit des Uebergangs von Trockenfütterung zum Grünfutter an einer schweren Enteritis eingingen.

Als unmittelbare Folgen der Bestrahlung zeigte sich lediglich bei einigen Tieren Haarausfall bzw. Ausbleichen der Haare an der bestrahlten Stelle. Im übrigen verhielten sich die Tiere ganz so wie normale.

Am 9. Mai 1929, also bei Tier 1 bis 11 am 43. Tage, bei Tier 12 bis 21 am 42. Tage nach der Bestrahlung, erfolgte zu allen Tieren die Zugabe der Zuchtböcke, die den Erfolg hatte, daß von den jungen Tieren sämtliche Ueberlebende schwanger wurden und insgesamt bis zum 1. Oktober 1929 22 Junge geworfen hatten.

Von den älteren Weibchen war Tier 18 bereits während der Bestrahlung schwanger, da es genau einen Monat später zwei normale Junge zur Welt brachte und die Tragzeit bei Meerschweinchen im Mittel 66 Tage beträgt. Diese beiden jungen Tiere wurden gesondert beobachtet und entwickelten sich ganz normal und ohne Störung.

Tier Nr. 17 blieb als einziges bis zum 6. November steril. An diesem Tage wurde es getötet (durch Aufschneiden der Bauchaorta in tiefer Aethernarkose). Bei der Herausnahme der Hypophyse von Tier Nr. 17 zeigte es sich, daß sie nicht stärker mit der Umgebung verwachsen war wie beim Kontrolltier. Sie löste sich bei ganz leichtem Zug aus der Sattelgrube. Sehr auffallend war jedoch bei diesem Tier die Kleinheit des inneren Genitales, besonders der Uterushörner gegenüber dem Kontrolltier.

Die anderen sechs Tiere wurden sämtlich schwanger und brachten insgesamt bis zum 1. Oktober 1929 18 Junge zur Welt. Tier Nr. 3 (ein Viertel HED) und Tier Nr. 10 (1 HED) wurden am 28. Oktober getötet und seziert. Es stellte sich dabei heraus, daß beide Tiere schwanger waren. Die Hypophysen waren gegenüber den nichtschwangeren Kontrolltieren vom gleichen Wurf deutlich vergrößert und bei beiden sehr schwer aus der Sattelgrube zu lösen. Ueber einzelne Sonderfragen gibt nachfolgende Tabelle eine Uebersicht:

Nummer des bestrahlten Weibchens	Alter des bestrahlten Weibchens	Art der Bestrahlung. Einfeldbestrahlung des Kopfes mit Richtung des Zentralstrahls auf die Hypophyse						Intervall zwischen d. Bestrahlung und der Zugabe des Zuchtbockes	Intervall zwischen Bestrahlung und Tötung	Intervall zwischen Zugabe des Zuchtbockes und Geburt der Nachkommenschaft	Untersuchte Organe
		I. Dauer	II. Menge in HED	III. Filter	IV. Filterhautabstand	V. Röhrenstrom	VI. Spannung				
1	4–5 Monate	32½ Min.	1½	1 mm Cu.	23 cm	2½ M A.	180 KV	43 Tage	†b. Bestrahlung	nach 10 Wochen 22 Junge, davon starben nach der Geburt 3, wegen schlechten Futters 5 Tiere	Hypophyse und Ovar
2		32½ „	1½	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	43 „	† an Durchfall		
3		6 „	¼	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	43 „	246 Tage		
4		12½ „	½	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	43 „			
5		12½ „	½	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	43 „			
6		12 „	1	3 „ Al.	23 „	2½ „	180 „	43 „	† an Durchfall		
7		25 „	1	1 „ Cu.	23 „	2½ „	180 „	43 „			
8		12 „	1	2 „ Al.	23 „	2½ „	180 „	43 „			
10		25 „	1	1 „ Cu.	23 „	2½ „	180 „	43 „	246 Tage		Hypophyse und Ovar
11		6 „	¼	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	43 „	† an Durchfall		
12	8–9 Monate	50 „	2	1 „ Cu.	23 „	2½ „	180 „	42 „		nach 10 Wochen 18 Junge, von denen 5 nach der Geburt. 6 wegen Ernährungsstörung starben	
13		50 „	2	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	42 „			
14		6 „	¼	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	42 „	† an Durchfall		
15		12½ „	½	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	42 „			
16		25 „	1	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	42 „			
17		37½ „	1½	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	42 „	224 Tage		Hypophyse und Ovar
18		25 „	1	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	42 „	† an Durchfall		
19		6 „	¼	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	42 „			
20		37½ „	1½	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	42 „			
21		12½ „	½	1 „ „	23 „	2½ „	180 „	42 „	† an Durchfall		

An den Ovarien zeigte sich weder bei den alten noch bei den jungen makroskopisch etwas Auffälliges.

Es wurden ferner Serienschnitte der entfernten Hypophysen und Ovarien angefertigt, die ein den Geller'schen Ergebnissen fast völlig entsprechendes Resultat ergaben. Wir fanden mikroskopisch ebenso wie er an vielen Stellen des HVL unklare Begrenzung der einzelnen Stellen. Die Kerne hatten teils helle, teils dunklere Farbe. Auffallend waren ferner die Größenunterschiede der einzelnen Zellen, so zwar, daß die Zellen mit hellerem Kern die mit dunklerem an Größe meist übertrafen. Man hatte durchaus den Eindruck, als ob Aufbau und Abbau von Zellmaterial in verstärktem Maße gleichzeitig vor sich gingen.

Auffallenderweise fand sich bei Tier Nr. 17 keine so starke Verwaschenheit der Zellgrenzen. Es war mit ½ HED bestrahlt worden und als einziges bis zum 246. Tage nach der Bestrahlung steril geblieben. Es läge nahe, hier an eine Kastrationswirkung der Bestrahlung zu denken. Doch spricht die Tatsache, daß die Tiere Nr. 12 und 13 trotz Bestrahlung mit 2 HED normale Junge zur Welt gebracht haben, durchaus gegen eine solche Auslegung.

Am Ovar ließ sich eine Verringerung der Follikelzahl gegenüber dem Kontrolltier nicht eindeutig feststellen. Herr Professor Groll, dem ich für die liebenswürdige Durchsicht der Präparate auch an dieser Stelle bestens danken möchte, glaubt auch sonst am Ovar mikroskopisch erkennbare spezifische Veränderungen nicht feststellen zu können.

Zusammenfassend läßt sich also folgendes sagen: Da wir aus den einschlägigen Arbeiten von Aschheim-Zondeck und anderen wissen, daß der germinative Apparat in enger Beziehung zur Hypophyse steht, so war uns die Frage von besonderem Interesse, ob durch die Hypophysenbestrahlung eine Veränderung des Ovars selbst entsteht und dadurch Tiere steril werden können.

Zu den von uns bestrahlten Tieren haben wir nach sechs Wochen den Zuchtbock beigegeben und haben gesehen, daß es zu einer Begattung kam. Diese war bei allen Tieren außer Tier Nr. 17 erfolgreich. Die Nachkommenschaft zeigte ein durchaus normales Aussehen und Verhalten. Die Tiere wurden gesondert und protokolliert gehalten und zur Kopulation gebracht, wobei diese Kopulation sich wieder normal verhielt. Sie haben wiederum normale Junge geworfen.

Somit fanden wir, wie oben ausgeführt und aus der Tabelle zu entnehmen ist, bei unseren jungen und alten weiblichen Meerschweinchen keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit, also auch keine Sterilität, bedingt durch die Bestrahlung der Hypophyse.

Die Nachkommenschaft zeigt, und das soll hier an zweiter Stelle betont werden, in keiner Hinsicht Abweichungen von der Norm.

Schließlich konnten wir die mikroskopischen Befunde, die Geller bei hypophysenbestrahlten Kaninchen erhielt, auch bei den von uns unter fast gleichen äußeren Bedingungen bestrahlten Meerschweinchen bestätigt finden und damit mit dazu beitragen die Divergenz der Versuchsergebnisse von Geller und Fraenkel zu klären.

Wie oben ausgeführt, fand Fraenkel zwei Monate nach der Bestrahlung Zerfallserscheinungen der Follikel aller Stadien am Ovar, während Geller nach fünf Monaten nichts Derartiges feststellen konnte. Wir erweiterten die Beobachtungszeit auf sieben Monate und fanden gleichfalls am Ovar mikroskopisch nirgends Abweichungen von der Norm. Nach dieser Feststellung dürfte Geller's Ansicht, daß es sich dabei um verschiedene Phasen indirekter Eierstockschädigung handle, wohl zu Recht bestehen.

Es ist verständlich, daß in der verhältnismäßig kurzen Zeit, in der sich bisher die Forschung mit der Klarstellung hypophysär-ovarieller Wechselbeziehungen beschäftigt, ein apodiktisches Urteil über die Beeinflussung des germinativen Apparats durch die Hypophyse nicht fällen läßt. Weiteren experimentellen Beiträgen und Untersuchungen auf diesem interessanten und lohnenden Gebiet wird es vorbehalten bleiben, hier restlos Klarheit zu schaffen.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Zweifel, an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas und freundliche Durchsicht der Arbeit ist mir eine angenehme Pflicht.

Literatur.

Beclère A.: Behandlung der Hypophysentumoren. Bull. et mémoir. de la société med. des hôp. de Paris, Febr. 1909, p. 274.

Biedl: Innere Sekretion.

Blumberg: Ueber Hypophysenbestrahlung bei Hypophysentumoren und gynäkologischen Erkrankungen. Münch. Med. Wochenschr. 1922 Nr. 20.

Borak: Ueber neue Indikationen für Röntgenbestrahlung der Hypophyse. Zentralbl. f. Gyn. 1924 S. 2409.

Dale (zit. nach Biedl): Innere Sekretion.

Fraenkel: Die Bedeutung der Röntgenreizbestrahlung in der inneren Medizin mit besonderer Einwirkung auf das endokrine System. Strahlentherapie Bd. 12 H. 3.

Derselbe und Geller: Hypophysenbestrahlung und Eierstockstätigkeit. Berl. klin. Wochenschr. 1921 Nr. 22 p. 565.

Geller: Ueber Hypophysenbestrahlungen. Inaug.-Diss. Nr. 192, Breslau 1920 v. 5. Juli.

Derselbe: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Hypophyse und anderen innersekretorischen Drüsen. Strahlenther. Bd. 25 p. 193.

Gramegna: Ein Fall von Akromegalie und seine Behandlung mit der Radiotherapie. Rev. neur. Jan. 1909.

Halban-Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 1 p. 678 u. 731.

Hirsch: Behandlung gynäkologischer Blutungen durch Röntgenstrahlen. Zentralbl. f. Gyn. 1922 p. 1957.

Derselbe: Weitere Erfahrungen mit der Hypophysenbestrahlung. Zentralbl. f. Gyn. 1924 p. 76.

Hofbauer: Ein neues Prinzip gynäkologischer Bestrahlung. Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. Gyn. 17. u. 18. Tagung. (Innsbruck 1922. Heidelberg 1923.)

Holzknecht: Gibt es eine Reizwirkung der Röntgenstrahlen? Münchn. Med. Wochenschr. Jahrg. 1923 p. 761.

Derselbe: Radiotherapie 1910.

Kleestadt: Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Hals-, Nasen- und Ohrenärzte 1921.

Plaut: cf. Wiele.

Podljaschuk: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Hypophyse und anderen innersekretorischen Drüsen. Strahlentherapie 1927 Bd. 24 p. 439.

Poos: Ueber die indirekte Strahlenschädigung des Organismus bei isolierter Organbestrahlung. Klin. Wochenschr. 1922 Nr. 17 p. 836.

Derselbe: Fortschritte der Röntgenstrahlen, 1923, Bd. 31 p. 298.

Rahm: zit. nach Strahlentherapie 19 p. 26.

Keifferscheid: Die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf tierische und menschliche Eierstöcke. Strahlentherapie 1915 Bd. 5 p. 407.

Seitz: zit. nach W. Schmidt: Biologische Grundlagen der gyn. Strahlentherapie. In Lehrbuch der Strahlentherapie IV 1 p. 134.

Stephan: Uebersteigerung der Zellfunktion durch Röntgenenergie. Strahlentherapie 1920 Bd. 11 p. 517.

Werner: Ueber die Beeinflußbarkeit einiger gynäkologischer Krankheitsbilder durch Röntgenbestrahlung der Hypophysengegend. Zentralbl. f. Gyn. 1923 p. 1260.

Wiele: Ueber Hypophysenstörungen. Med. Welt 1929 Nr. 41 p. 1482.

Wintz: Beeinflussung innersekretorischer Drüsen durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 1927 Bd. 24.

Zondek: Arch. f. Gynäkologie, Bd. 130.

Zweifel E.: Ueber Fernwirkung der Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 1925 Bd. 20 p. 565.

Lebenslauf.

Ich, Frank Borchert, wurde geboren zu Memel am 19. April 1906 als Sohn des Rechtsanwalts und Notars, Justizrat Ernst Borchert und seiner Ehefrau Paula, geb. Salkowski.

Ich besuchte das dortige Luisengymnasium, wo ich Ostern 1924 die Reifeprüfung ablegte.

Meine medizinischen Studien absolvierte ich in Königsberg und Heidelberg, wo ich Ostern 1927 die medizinische Vorprüfung ablegte, ferner studierte ich in Wien und München, wo ich Ostern 1930 die medizinische Staatsprüfung bestand.

Zur Zeit befinde ich mich als Medizinalpraktikant an der I. Universitäts-Frauenklinik (Geheimrat Professor Dr. A. Döderlein) zu München.